



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 127 099
A1

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 84105747.4

⑮ Int. Cl. 3: C 07 D 209/88
A 61 K 31/40

⑭ Anmeldetag: 19.05.84

⑯ Priorität: 26.05.83 DE 3319027

⑰ Anmelder: Boehringer Mannheim GmbH
Sandhoferstrasse 116
D-6800 Mannheim 31 (DE)

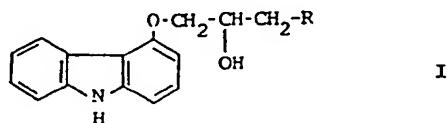
⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
05.12.84 Patentblatt 84/49

⑱ Erfinder: Leinert, Herbert, Dr.-Ing.
Essigkamm 11
D-6148 Heppenheim (DE)

⑲ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑳ Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Carbazol-Derivaten, neue R- und S-Carbazol-Derivate, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

㉑ Die Erfindung betrifft eine asymmetrische Synthese mit hoher optischer Reinheit von R- und S-Carbazol-Derivaten der Formel I



in der R ein unsubstituierter oder substituierter Aminorest bedeutet, deren pharmakologisch verträgliche Salze, ihre Verwendung als Arzneimittel, neue R- und S-Carbazol-Derivate, sowie R-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol und S-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol als Zwischenprodukte zur Herstellung von R- und S-Carbazol-Derivaten der Formel I.

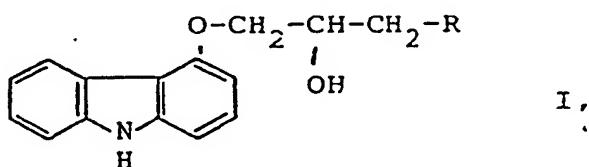
EP 0 127 099 A1

BEST AVAILABLE COPY

1 Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Carbazol-Derivaten, neue R- und S-Carbazol-Derivate, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten

5 Die Erfindung betrifft eine asymmetrische Synthese mit hoher optischer Reinheit von R- und S-Carbazol-Derivaten der Formel I

10



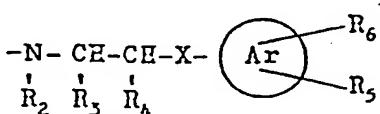
15

in der R ein unsubstituierter oder substituierter Amino-rest bedeutet, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und ihre Verwendung als Arzneimittel.

20

R bedeutet insbesondere eine Aminogruppe, die durch eine niedere Alkylgruppe mit 1 - 6 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, Isopropyl oder tert. Butyl substituiert ist oder den Rest

25



in dem

30

R₂ Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe oder eine Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylpropylgruppe,

R₃ Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe,

35

R₄ Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe,

1 X einen Valenzstrich, eine $-\text{CH}_2-$ -Gruppe, ein Sauerstoff-
oder Schwefelatom,

5 Ar einen Phenyl-, Naphthyl-, Indanyl-, Tetrahydronaphthyl-
oder Pyridyl-Rest und

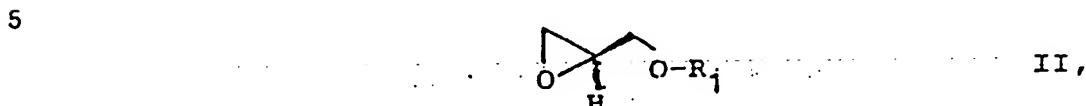
10 R_5 und R_6 , welche gleich oder verschieden sein können, je-
weils Wasserstoff, Halogen, eine niedere Alkyl-
gruppe, eine Aminocarbonylgruppe, eine Hydroxy-
gruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine Benzyloxy-
gruppe, eine niedere Alkylmercaptogruppe, eine
niedere Alkylsulfinylgruppe, eine niedere Alkyl-
sulfonylgruppe oder auch gemeinsam eine Methylen-
dioxygruppe bedeuten.

15 Die niederen Alkylgruppen R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 und die
niedere Alkoxy-, niedere Alkylthio-, niedere Alkylsulfinyl-
und niedere Alkylsulfonyl-Gruppen R_5 und R_6 haben vorzugs-
weise 1 - 6, insbesondere 1 - 4 C-Atome.

20 Verbindungen mit den oben genannten Substituenten R sind in
der DE-PS 22 40 599 und in der EP-PS 4 920 beschrieben.

25 Nach den in diesen Schriften aufgeführten Verfahren werden in
allen Fällen Racemate der beschriebenen Verbindungen erhalten.
Eine Trennung des Racemates in die optisch aktiven Antipoden
geschieht nach an sich bekannten Methoden über die
Diastereomeren-Spaltung unter Verwendung bekannter optisch
30 aktiver Säuren oder Basen. Dieses Verfahren ist sehr auf-
wendig und liefert in der Regel keine reinen optisch aktiven
Substanzen. Die Verunreinigungen durch den jeweiligen anderen
Antipoden sind praktisch nicht zu vermeiden. Es stellte sich
daher die Aufgabe, einen Syntheseweg für die Herstellung der
35 Antipoden in reiner Form zu finden.

1 Diese Aufgabe wurde durch die vorliegende Erfindung gelöst.
 Zur Herstellung von R-Carbazol-Derivaten der Formel I wird ein
 S-Epoxid der Formel II



in der R₁ ein substituiertes Sulfonsäure-Derivat
 bedeutet,

10 mit 4-Hydroxy-carbazol in Gegenwart eines organischen
 Lösungsmittels in alkalischem Medium umgesetzt und das
 erhaltene

15 R-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

mit Ammoniak oder einem substituierten Amin der oben angegebenen Bedeutung RH umgesetzt und anschließend die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

20 25 Substituierte Sulfonsäuren hinsichtlich R₁ sind vorzugsweise Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und Benzolsulfonsäure.

30 Das entsprechende S-Carbazol-Derivat der Formel I wird in ähnlicher Weise erhalten. Hierzu wird zunächst

35 R-(-)Epichlorhydrin mit 4-Hydroxy-carbazol in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels in alkalischem Medium umgesetzt und das erhaltene

35 S-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

mit Ammoniak oder einem substituierten Amin der oben genannten Bedeutung RH umgesetzt und anschließend die erhaltenen Verbindungen gewünschtenfalls in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

Die Herstellung der Schlüsselsubstanzen der Formel II, vorzugsweise des Mesyl-Derivates, und des R-(-)-Epichlorhydrin sind in der Literaturstelle Baldwin, J.org.Chem. Vol. 43, 1978, Seite 4876 beschrieben. Danach wird D-Mannit mit Aceton in Gegenwart von $ZnCl_2$ in 1,2,5,6-Di-*o*-isopropyliden-D-mannit überführt. Hierauf wird durch Spaltung mit Natriummetaperjodat und nachfolgender sofortiger Reduktion der intermediär entstehenden Aldehydfunktion das S (+)-Isopropyliden-glycerin erhalten. Tosylierung dieser Substanz ergibt das R-3-Tosyloxy-propandiol-acetonid, das sofort ohne Isolierung in R (-)-3-Tosyloxy-1,2-propandiol überführt wird. Aus diesem wird durch Umsetzung mit Natriummethylat R-Glycidol erhalten, das wegen der Gefahr der Racemisierung sofort mit Methansulfonylchlorid in S (+)-3-Mesyloxy-1,2-epoxypropan überführt wird.

Zur Darstellung des R (-)-Epichlorhydrin wird S (+)-3-Mesyl-oxy-1,2-epoxypropan mit Salzsäure zu R-1-Chlor-2-hydroxy-3-mesyloxypropan geöffnet, das ohne Reinigung in Ethylenglykol mit Natriummethylenglykolat zu R (-)-Epichlorhydrin umgesetzt wird.

Die beiden aufgeführten Schlüsselsubstanzen werden jeweils mit 4-Hydroxy-carbazol unter Umkehr der Konfiguration zu den bisher nicht bekannten R (-)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol bzw. S (+)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol umgesetzt, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind. Die beiden neuen Antipoden fallen bei den Verfahren mit einer optischen Reinheit von nahezu 100 % an.

1 Die optisch aktiven Antipoden des 4-(2,3-Epoxy-propoxy-
carbazols werden unter Beibehaltung der Konfiguration mit
entsprechenden Aminen zu den optisch aktiven Verbindungen
der Formel I umgesetzt. Hierzu wird in der Regel in einem
5 Iso-organischen Lösungsmittel wie z.B. Methanol, Ethanol, Iso-
propanol, das Carbazol-Derivat mit dem Amin längere Zeit
am Rückfluß erhitzt.

10 Die optisch aktiven Carbazol-Derivate der Formel I sind
neue Verbindungen. Die pharmakologische Wirksamkeit der
jeweiligen Antipoden ist im Vergleich zu der des Racemats
sehr unterschiedlich. Während z.B. beim Carvedilol nur das
15 S(-)-/1-Carbazolyl-(4)-oxy-/3-/2-(2-methoxy-phenoxy)-/7-
ethylamino-propanol-(2) (linksdrehende Isomere - Bsp. 8)
ß-blockierende Eigenschaften aufweist, ist die vasodila-
tierende Wirkung bei beiden Isomeren dieser Verbindung vor-
handen (vgl. Versuchsbericht). Aufgrund dieser Tatsache
werden die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften
20 bei der Entwicklung von Arzneimitteln nutzbar gemacht.

25 Durch freiählbare Mischungsverhältnisse aus R- und
S-Enantiomeren kann die jeweils günstigste Relation der
beiden Wirkqualitäten zueinander gezielt eingestellt werden.

25 Beispiel:

30 Erweist sich bei einem Racemat die β-Blockade, getragen durch
S-Enantiomere, im Verhältnis zur Blutdrucksenkung, getragen
durch die R- und S-Enantiomeren, zu stark, kann man durch
Veränderung des S-Anteils ein ausgewogenes Wirkungsver-
hältnis erreichen.

35 Anwendbar sind demnach Mischungen von R : S von 1 : 99 bis
99 : 1. Ausgenommen im Sinne der Erfindung ist das Ver-
hältnis 50 : 50 (Racemat).

VersuchsprotokollB-Blockade

5 An wachen Kaninchen wurde die β -blockierende Wirkung anhand der Hemmung der Isoprenalin-tachycardie (entsprechend der Methode von Bartsch et al /Experiments in animals on the pharmacological effects of metipranolol in comparison with propranolol and pindolol - Drug Res. 27, (II), 12, 2319 - 10 2322, 1977) bestimmt.

Als Maß für die β -blockierende Wirkstärke wurde die 50 %ige Hemmdosis berechnet.

15 Vasodilation (gemessen als unmittelbare Blutdrucksenkung nach einmaliger Applikation)

An wachen spontan hypertonen Ratten (SHR) wurden Katheter in die Arteria femoralis und die Vena jugularis implantiert.

20 Über die Vene wurden entsprechende Dosen der Enantiomere (R-Carvedilol bzw. S-Carvedilol in den Dosen 0,03; 0,1; 0,3; 1,0 und 3 mg/kg i.v.) injiziert und über den arteriellen Druckkatheter (als Ausdruck der Vasodilatation) die arterielle Blutdrucksenkung erfaßt. Als Maß für den anti- 25 hypertensiven Effekt wurden die Dosen zur Blutdrucksenkung um 30 mm Hg berechnet.

30

35

Wirkung von R- und S-Carvedilol (BM 14.190) auf Herz (β -Blockade) und Gefäße (Blutdruck)

- 7 -

(Reinheit %)	β -Blockade		Vasodilatation	
	R	ED50 % (mcg/kg i.v.)	R	ED-30 mm Hg (mcg/kg i.v.)
R-Carvedilol (> 99,4 %)	0,96	3980	0,97	2960
S-Carvedilol (> 99,4 %)	0,99	25	0,96	270
Relation R/S	-	160	-	11

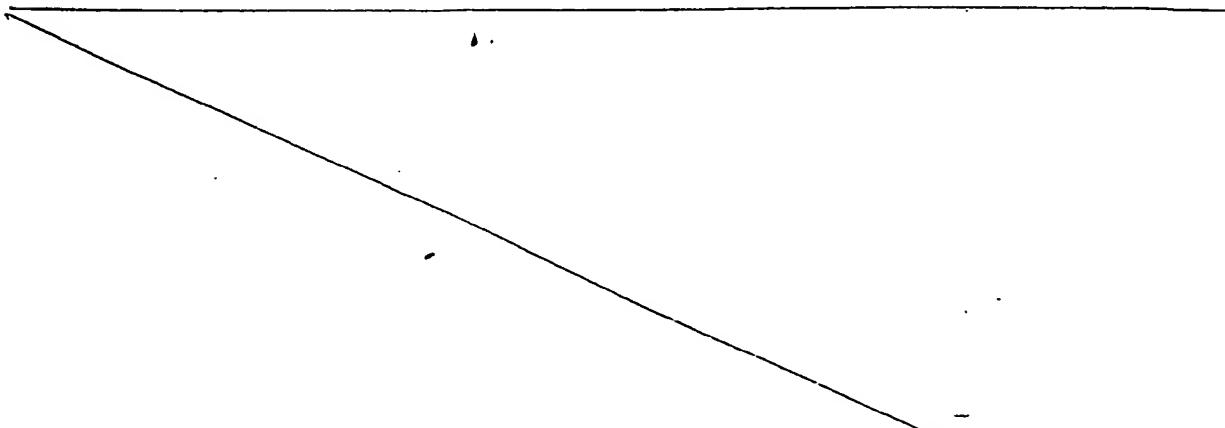
Cardevalol = $\left[\begin{smallmatrix} \text{1}-\text{Carbazolyl}-\text{(4)-oxy} \\ \text{-3-}\left[\begin{smallmatrix} \text{2}-\text{(2-methoxy-phenoxy)} \\ \text{-ethylamino-propanol-} \end{smallmatrix} \right]\text{(2)} \end{smallmatrix} \right]$, Racemat

Ergebnisse

Die Resultate der Untersuchungen sowohl bezüglich der β -Blockade als auch der Blutdruck- bzw. Gefäßwirkung sind in der vorstehenden Tabelle dargestellt. Danach ergeben sich mit Korrelationskoeffizienten (r) von zwischen 0,96 bis 0,99 sehr gute Dosiswirkungsbeziehungen. Bezüglich der β -Blockade ist zwischen den beiden Enantiomeren ein so großer Unterschied, daß praktisch nur S-Carvedilol als β -Blocker bezeichnet werden kann. Erst in 160fach höherer Dosis ist auch für R-Carvedilol eine β -Blockade nachweisbar, die möglicherweise auf Spuren von S-Carvedilol zurückzuführen ist.

Bezüglich der blutdrucksenkenden Wirkung ist zwischen S- und R-Carvedilol ein vergleichsweise geringer Unterschied feststellbar. Der Differenzfaktor beträgt 11, die absolut erforderliche Dosis um eine Blutdrucksenkung um 30 mm Hg zu erreichen, liegt bei S-Carvedilol mit 270 mcg/kg i.v. im Verhältnis zur β -Blockade ca. 10fach höher.

Eine weitere Besonderheit der unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften von Enantiomeren einer Verbindung der Formel I ist, daß nur die R-Enantiomeren eine ausgeprägte Antiglaukomwirkung aufweisen und daher als optisch reine Substanzen bei der Glaukombehandlung Verwendung finden können.



1 Zur Überführung der Verbindungen der Formel I in ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze setzt man diese, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, mit der äquivalenten Menge einer anorganischen oder organischen Säure, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Benzoësäure um.

5
10 Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

15 Zur Glaukombehandlung werden Verbindungen der Formel I bzw. ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze in Form von Augentropfen verwendet. Bevorzugt sind Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Salicylsäure, Citronensäure, Benzoësäure, Naphthoësäure, o-Acetoxybenzoësäure, Adipinsäure oder Maleinsäure.

25
30 Geeignet sind isotone Lösungen mit einem pH von ca. 7,0. Als Medium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches übliche Zusätze wie Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthalten kann. Als Konservierungsstoffe kommen vorzugsweise Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, Phenol oder Chlorhexidinacetat in Frage. Lösungsvermittler sind insbesondere Polyethylenglykole, Polyvinylpyrrolidon oder Glycerin. Als Puffer werden bevorzugt Essigsäure/Natriumacetat, Citronensäure/Natriumcitrat oder Natrium-EDTA verwendet.

- 10 -

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre
Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder
parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt
vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektions-
5 lösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungs-
vermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B.
Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie
Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze),
hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur
10 Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke,
Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse
Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure),
Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tie-
15 rische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Poly-
mere (wie Polyethylenglykole), für orale Applikation ge-
eignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks-
und Süßstoffe enthalten.

20 Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher er-
läutert: .

25

30

35

- 11 -

Beispiel 1S (+)-3-Mesyloxy-1,2-epoxypropan

10.5 g R-Glycidol werden in einer Mischung aus 23.3 ml Triethylamin und 210 ml absol. Toluol gelöst. Hierzu tropft man bei 0-5°C unter Ruehren eine Lösung von 11.5 ml 10 Methansulfonylchlorid in 50 ml absol. Toluol und lässt dann ueber Nacht im Kuehlschrank stehen. Man saugt ab und dampft i. Vak. ein. Der Rueckstand wird in Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit 1 N HCl, gesättigter Natriumhydrogenkarbonat-lösung und Wasser gewaschen, ueber Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rueckstand wird destilliert.

Ausbeute: 9 g : Sdp.: 100°C/0.8 mm

$[\alpha]_D^{20}$: + 24.2° (c = 2.9; Methanol)

Das eingesetzte R-Glycidol wird wie folgt hergestellt:

a) 1,2,5,6-Di-o-isopropyliden-D-mannit

Zu 2350 ml ueber neutralem Aluminiumoxid getrocknetes Aceton gibt man 200 ml Molekularsieb 3 Å, traegt langsam unter Ruehren 456 g Zinkchlorid ein, wobei sich die Lösung leicht erwärmt und lässt dann ueber Nacht bei Raumtemperatur stehen. Anschließend traegt man unter Ruehren 285 g D (-)-Mannit ein und röhrt noch 3 Std. bei Raumtemperatur weiter, wobei der Mannit in Lösung geht. Man saugt ab, wascht mit wenig trockenem Aceton den Filterrueckstand nach und gibt die Lösung sofort unter Ruehren auf eine Mischung aus 570 g Pottasche, 600 ml Wasser und 1700 ml Ether. Man filtriert vom ausgesunkenen Zinkkarbonat ab und dampft ein. Der Rueckstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und das noch vorhandene

Wasser abgetrennt. Anschließend wird die Methylenchlorid-
lösung ueber Natriumsulfat getrocknet, mit Floridin be-
handelt und weitgehend eingeeengt. Dann gibt man 3 Liter
Cyclohexan zu und laeßt kristallisieren. Der Rueckstand wird
zur weiteren Reinigung nochmals aus Cyclohexan umkristalli-
siert.

Ausbeute: 200 g Schmp. 120-121°C

b) S (+)-Isopropyliden-glycerin

Zu einer Loesung von 199 g Natriummetaperjodat in 1680 ml
Wasser gibt man unter Ruehren und Eiskuehlung im Verlauf
von 45 min portionsweise 244 g 1,2,5,6-Di-o-isopropyliden-
D-mannit. Nach beendetem Zugabe ruehrt man noch 15 min
weiter und gibt dann 5 Liter Ethanol zu. Man saugt ab,
waescht mit Ethanol nach und versetzt dann das Filtrat unter
leichtem Kuehlen im Verlauf von 5 min mit 71 g Natriumbor-
hydrid. Man ruehrt noch 2 Std. bei Raumtemperatur weiter,
stellt dann den pH-Wert mit halbkonz. Essigsaeure auf 7.5
ein, laeßt noch 15 min stehen und saugt ab.

Der Filterrueckstand wird verworfen. Das Filtrat wird soweit
eingedampft, bis kein Alkohol mehr uebergeht. Die zurueck-
bleibende waeßrige Loesung wird mehrmals mit Methylenchlorid
extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden
ueber Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rueck-
stand wird ueber eine 40 cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute: 198.5 g; Sdp.: 45°C/0.7 mm

$[\alpha]_D^{20}$: + 11.6° (c = 10; Methanol)

$[\alpha]_D^{20}$: + 15.1° (c = 100)

1 c) R (-)-3-Tosyloxy-1,2-propandiol

5 Zu einer eiskalten Loesung von 36 g S (+)-Isopropyliden-glycerin in 150 ml absol. Pyridin gibt man unter Ruehren portionsweise 52 g p-Toluolsulfonylchlorid. Nach beendeter Zugabe laeßt man ueber Nacht im Kuehlschrank stehen, verduennt dann die Loesung mit 150 ml Ether und waescht so-lange mit 1 N HCl, bis die waesfrige Phase einen sauren pH-Wert anzeigt. (Insgesamt etwa 600 ml 1 N HCl). Anschlie-10 Bend waescht man noch zweimal mit gesaettigter Natrium-hydrogenkarbonatloesung, trocknet ueber Natriumsulfat, be-handelt mit Floridin und dampft ein. Man erhaelt 69.1 g eines oeligen Rueckstandes von R-3-Tosyloxy-propandiol-acetonid, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird. 15 Das Acetonid wird in einer Mischung aus 50 ml Aceton und 147 ml 1 N HCl 40 min auf 80°C erwaermt, wobei eine klare Loesung entsteht. Die Loesung wird i. Vak. eingedampft und der Rueckstand in Methylenchlorid geloest. Die Methylen-chloridloesung wird ueber Natriumsulfat getrocknet und 20 eingedampft. Der Rueckstand wird aus Diisopropylether um-kristallisiert.

Ausbeute: 45 g Schmp: 62°C

$[\alpha]_D^{20}$: - 9.9° (c = 7.9; Methanol)

25 $[\alpha]_D^{20}$: - 6.8 (c = 7.5; Pyridin)

d) R-Glycidol

30 45 g R (-)-3-Tosyloxy-1,2-propandiol werden in einer Mischung aus 40 ml absol. Methanol und 75 ml absol. Ether geloest. Hierzu tropft man unter Ruehren bei 0-5°C innerhalb von 20 min eine Loesung von 4 g Natrium in 90 ml Methanol. Man ruehrt noch 2 Stdn. unter Kuehlung weiter, saugt ab, waescht mit Ether nach und dampft das Filtrat 35

i. Vak. bei 20° Badtemperatur ein. Der Rueckstand wird nochmal in Ether aufgenommen, die Loesung mit Floridin behandelt, ueber Celite abgesaugt und eingedampft. Man erhaelt 10.5 g R-Glycidol als oeligen Rueckstand. (Dieser wird sofort weiter umgesetzt, um eine Racemisierung zu vermeiden.)

Beispiel 2

R (-)-Epichlorhydrin

Zu 32.7 g S (+)-3-Mesyloxy-1,2-epoxypropan tropft man unter guter Kuehlung 130 ml konz. Salzsaeure. Nach beendeter Zugabe röhrt man noch 30 min bei Raumtemperatur weiter und dampft dann bei 30° Badtemperatur ein. Zur Entfernung von Restwassermengen wird mehrmals nach Zugabe von Alkohol eingedampft. Die letzten Reste an Loesungsmittel werden durch Anlegen von Hochvakuum entfernt. Man erhaelt so 40.4 g R-1-Chlor-2-hydroxy-3-mesyloxypropan. Dieses wird in 105 ml trockenem Ethylenglykol gelöst. Nach Zugabe einer Loesung von 5.2 g Natrium in 130 ml trockenem Ethylenglykol wird noch 15 min bei Raumtemperatur geröhrt. Das entstandene R (-)-Epichlorhydrin wird sofort aus der Reaktionsloesung durch Anlegen von Hochvakuum (0.1-0.2 mm) bei Raumtemperatur abdestilliert. Zur Kondensation des R (-)-Epichlorhydrins wird der Kuehler mit einer Kuehlsode von -40°C bis -50°C beschickt. Der Auffangkolben wird ebenfalls auf diese Temperatur abgekuehlt.

Man, erhaelt so 15.7 g R (-)-Epichlorhydrin. (Ausbeute: 78 %)
 $[\alpha]_D^{20} = -33.8^\circ$ (c = 1, Methanol)

1

Beispiel 3

5

S (+)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

27.5 g 4-Hydroxy-carbazol werden in einer Mischung aus 150 ml 1 N Natronlauge und 70 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Hierzu gibt man bei Raumtemperatur 13.9 g R (-)-Epichlorhydrin und röhrt 18 Std. bei Raumtemperatur weiter. Dann gibt man 280 ml Wasser zu, röhrt noch 15 min und saugt ab. Der Filterrueckstand wird mit 0.1 N Natronlauge und Wasser gewaschen und anschließend in Methylenechlorid gelöst. Die Methylenchloridlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle und Floridin behandelt und eingedampft. Der Rueckstand wird zur Reinigung zweimal aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 15.2 g Schmp.: 163-164°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 64.4° (c = 1; Pyridin)

20

Aus den Mutterlaugen wurden weitere 6.7 g Substanz isoliert.

Schmp.: 163-164°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 64.5° (c = 1; Pyridin)

25

Beispiel 4R (-)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

30

21.9 g 4-Hydroxy-carbazol werden in einer Mischung aus 120 ml 1 N Natronlauge und 40 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Hierzu tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 18.2 g S (+)-3-Mesyloxy-1,2-epoxy-propan in 20 ml Dimethylsulfoxid. Man röhrt 7 Std. bei Raumtemperatur, gibt 225 ml Wasser zu, röhrt noch 15 min und saugt ab. Der

35

- 16 -

Filterrueckstand wird mit 0.1 N Natronlauge und Wasser gewaschen und anschließend in Methylenchlorid gelöst.

Die Methylenchloridphase wird über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle und Floridin behandelt und eingedampft. Der Rueckstand wird zur Reinigung zweimal aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 18.5 g Schmp.: 162-163°C

$[\alpha]_D^{20}$: - 63.4° (c = 1; Pyridin)

Beispiel 5

S (-)- β -Carbazolyl-(4)-oxy]-3-isopropylamino-propanol-(2)-hydroacetat

500 mg S (+)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol werden in 4 ml Methanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 2.8 ml Isopropylamin 2 Std. auf 65°C erhitzt. Man dampft zu Trockene ein, wobei darauf zu achten ist, daß kein Isopropylamin mehr vorhanden ist, löst den Rueckstand heiß in 10 ml Essigester und versetzt die Lösung mit 0.24 ml Eisessig. Beim Abkühlen kristallisiert das S (-)-Carazolol-Hydroacetat aus. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Essigester gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 410 mg Schmp.: 158-160°C

$[\alpha]_D^{20}$: - 20.1° (c = 1; Eisessig)

optische Reinheit nach GC-Befund: 99.5 %

1

Beispiel 6

5

R (+)-[1-Carbazolyl-(4)-oxy]-3-isopropylamino-propanol-(2)-hydroacetat

10

18 g R (-)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol werden in 140 ml Methanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 100 ml Isopropylamin 2 Std. auf 65°C erhitzt. Man dampft zur Trockene, trocknet noch 1 Std. im Hochvakuum nach zur Entfernung des restlichen Isopropylamins und löst den Rückstand in 300 ml heißem Essigester. Die Essigesterlösung wird mit Floridin behandelt und nach dem Absaugen noch heiß mit 8.6 ml Eisessig versetzt. Man lässt abkühlen und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Zur weiteren Reinigung werden die Kristalle aus Essigester unter Zusatz von wenig Methanol umkristallisiert.

15

Ausbeute: 23 g Schmp.: 158-160°C

$[\alpha]_D^{20}:+20.2^\circ$ (c = 1; Eisessig)

20

optische Reinheit: 98.6 %

chem. Reinheit: 99.97 %

Beispiel 7

25

R (+)-[1-Carbazolyl-(4)-oxy]-3-[2-(2-methoxy-phenoxy)]-ethylamino-propanol-(2)

30

5 g R (-)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol werden zusammen mit 6.9 g o-Methoxy-phenoxy-ethylamin in 35 ml Isopropanol 2 Std. am Rückfluss erhitzt. Man dampft das Lösungsmittel ab und röhrt den Rückstand 2 Std. mit einer Mischung aus 115 ml Toluol, 35 ml Cyclohexan und 40 ml Essigester. Man saugt ab und kristallisiert den Rückstand aus 150 ml Essigester um. Ausbeute: 3.7 g Schmp. 121-123°C

35

$[\alpha]_D^{20}:+18.4$ (c = 1; Eisessig)

Beispiel 8S(-)-/1-Carbazolyl-(4)-oxy/3-/2-(2-methoxy-phenoxy)/7-ethylamino-propanol-(2)

10 g S(+) - 4 - (2,3-Epoxy-propoxy) - carbazol werden zusammen mit 13.97 g o-Methoxy-phenoxy-ethylamin in 70 ml Isopropanol 2 Stdn. am Rueckfluß erhitzt. Man dampft das Loesungsmittel ab und rührert den Rueckstand 2 Stdn. mit einer Mischung aus 115 ml Toluol, 35 ml Cyclohexan und 40 ml Essigester. Man saugt ab und kristallisiert den Rueckstand aus 150 ml Essigester um.

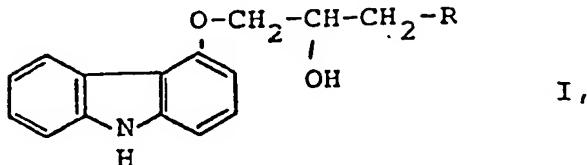
Ausbeute: 7.2 g Schmp. 121-123°C

$[\alpha]_D^{20} = -18.4$ (c = 1; Eisessig)

1 Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von R-Carbazol-Derivaten der
Formel I

5



10 in der R ein unsubstituierter oder substituierter
Aminorest bedeutet,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze,
dadurch gekennzeichnet, daß man ein

15

S-Epoxid-Derivat der Formel II

20



in der R₁ ein substituiertes Sulfonsäure-Derivat
bedeutet,

25

mit 4-Hydroxy-carbazol in Gegenwart eines organischen
Lösungsmittels in alkalischem Medium umsetzt und das
erhaltene

R-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

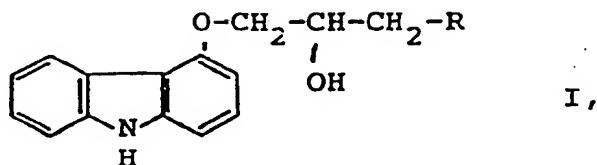
30

mit Ammoniak oder einem substituierten Amin der oben an-
gegebenen Bedeutung RH umsetzt und anschließend die erhal-
tene Verbindung gewünschtenfalls in ein pharmakologisch
verträgliches Salz überführt.

35

1 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
 R ein Isopropylamin-tert. Butylamin- oder o-Methoxy-
 phenoxy-ethylamin-Rest und
 R₁ Mesyl bedeuten.

5 3. Verfahren zur Herstellung von S-Carbazol-Derivaten der
 Formel I



15 in der R ein unsubstituierter oder substituierter
 Aminorest bedeutet,

20 sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze,
 dadurch gekennzeichnet, daß man

25 R-(-)Epichlorhydrin mit 4-Hydroxy-carbazol in Gegenwart
 eines organischen Lösungsmittels in alkalischem Medium
 umsetzt und das erhaltene

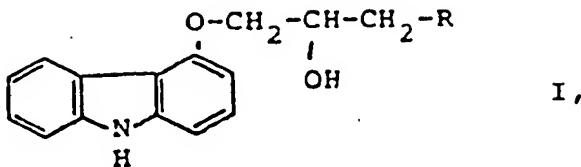
30 S-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

35 mit Ammoniak oder einem substituierten Amin der oben
 genannten Bedeutung RH umsetzt und anschließend die er-
 haltene Verbindung gewünschtenfalls in ein pharmakolo-
 gisch verträgliches Salz überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 3 dadurch gekennzeichnet, daß
 R ein Isopropylamin-tert. Butylamin- oder o-Methoxy-
 phenoxy-ethylamin-Rest bedeuten.

1 5. R(+) - und S(-) -Carbazolderivate der allgemeinen Formel I

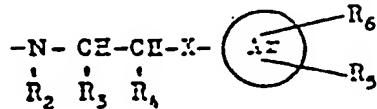
5



in der

10 R eine Aminogruppe, die durch eine niedere Alkylgruppe
substituiert sein kann oder
einen Rest

15



in dem

20 R₂ Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe oder eine Benzyl-,
Phenylethyl- oder Phenylpropylgruppe,R₃ Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe,25 R₄ Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe,X einen Valenzstrich, eine -CH₂-Gruppe, ein Sauerstoff-
oder Schwefelatom,30 Ar einen Phenyl-, Naphthyl-, Indanyl-, Tetrahydronaphthyl-
oder Pyridyl-Rest undR₅ und R₆, welche gleich oder verschieden sein können, je-
weils Wasserstoff, Halogen, eine niedere Alkyl-
gruppe, eine Aminocarbonylgruppe, eine Hydroxy-

35

gruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine niedere Alkylmercaptoprogruppe, eine niedere Alkylsulfinylgruppe, eine niedere Alkylsulfonylgruppe oder auch gemeinsam eine Methylen-dioxygruppe bedeuten,

darstellt,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

6. R(+) - und S(-) - 1-Carbazolyl-(4)-oxy7-3-2-(2-methoxy-phenoxy)7-ethylamino-propanol-(2) sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.
7. R(-) und S(+) - 4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol.
8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 5 sowie an sich bekannte pharmakologisch verträgliche Trägerstoffe.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 6 sowie an sich bekannte pharmakologisch verträgliche Trägerstoffe.
10. Arzneimittel enthaltend ein optisch reines Enantiomeres gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß neben üblichen pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen ein adäquater Anteil des anderen Enantiomeren vorhanden ist, wobei das Enantiomeren-Verhältnis R : S von 50 : 50 ausgeschlossen ist.
11. Arzneimittel enthaltend ein optisch reines Enantiomeres gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß neben üblichen pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen ein adäquater Anteil des anderen Enantiomeren vorhanden ist, wobei das Enantiomeren-Verhältnis R : S von 50 : 50 ausgeschlossen ist.

- 23 -

1 12. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 5 und 6 zur
1 Herstellung von Arzneimitteln.

5 13. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 7 zur Her-
5 stellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1
bzw. 3.

10

15

20

25

30

35



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 84105747.4
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ²)
D, A	<p>EP - A1 - 0 004 920 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH)</p> <p>* Patentansprüche; Seite 7, Zeilen 31-36 *</p> <p>---</p> <p>DE - B2 - 2 240 599 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH)</p> <p>* Patentansprüche *</p> <p>-----</p>	1-4, 8, 9, 12, 13	C 07 D 209/88 A 61 K 31/40
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl. ³)
			C 07 D 209/00
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
WIEN	06-08-1984	HERING	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)